

⑤ Int. Cl. ⑥ 日本分類
C 07 d 27/22 16 E 331
A 61 k 27/00 30 B 1
C 12 k 5/00 30 D 1
C 12 k 7/00 36(2) B 5

⑦ 日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

昭48-19627

特 許 公 報

⑨ 公告 昭和48年(1973)6月14日

発明の数 2

(全 3 頁)

1

⑩ ビロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の
製法

⑪ 特 願 昭44-726

⑫ 出 願 昭43(1968)12月29日 5

⑬ 発 明 者 山辺茂

豊中市曾根東町1の4の16

同 清水当尚

神戸市須磨区須磨本町2の1の29

同 山本格次

奈良市南京終町字出合418桂木
団地16号502

⑭ 出 願 人 大日本製薬株式会社

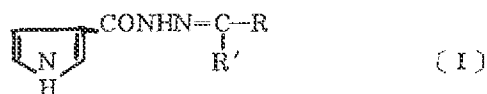
大阪市東区道修町3の25

⑮ 代 理 人 弁理士 坪井有四郎

発明の詳細な説明

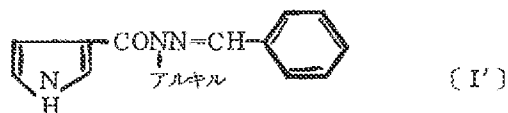
本発明は、ウイルス増殖の場において、ウイル
スの細胞外への遊出を促進する作用を有するビロ
ール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製造法 20
に関する。

本発明により得られる化合物は、一般式



(式中Rはアリール基、フリル基またはビロリル
基を意味し、R'は水素原子または低級アルキ
ル基を意味する。)

で表わされる化合物であり、更には前記化合物の
うち特定の化合物を、更にアルキル化した一般式 30



で表わされる化合物をも包含する。

ビロール-3-カルボン酸ヒドラチドおよびビ
ロール-3-カルボン酸イソプロピリデンヒドラ

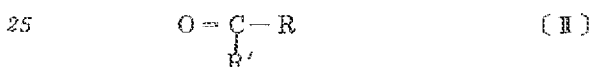
チドは既に知られているが、本発明目的化合物で
あるビロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体
については文献未載である。しかも、これらの化
合物は、意外にも、これ迄に何ら報告されていな
い作用、すなわち前記の如く、ウイルス増殖の場
において、ウイルスの細胞外への遊出を促進する
という極めて特異な作用を有することを発明者等
が始めて見出した。一方前記公知化合物はこの様
な作用を全く示さない。

10 本発明目的化合物はこの様な特性を有するので、
その作用を応用することにより、医薬はもとより
種々の分野において画期的成果を期待できる。

ワクチンの製造に際し、本発明目的化合物を添
加することにより、その製造時間が短縮されるこ
とも有用な応用例の1つである。

本発明により得られる特に好ましい化合物は、
ビロール-3-カルボン酸サリチリデンヒドラチ
ド、ビロール-3-カルボン酸(P-ヒドロキシ
ン)ベンチリデンヒドラチドの如きビロール-3
-カルボン酸ヒドロキン置換ベンチリデンヒドラ
チドおよびビロール-3-カルボン酸-2-ビリ
リデンヒドラチドである。

本発明によれば、ビロール-3-カルボン酸ヒ
ドラチドに一般式



(式中RおよびR'は前掲と同じものを意味する。)

で表わされるカルボニル化合物(II)を公知の方
法で作用させ縮合させることにより化合物(I)
を得ることができる。更に詳しくは、ビロール-
3-カルボン酸ヒドラチドとカルボニル化合物
(II)とを溶媒中あるいは溶媒の不存在下、室温
もしくは若干加温下で反応させることにより容易
に得ることができる。

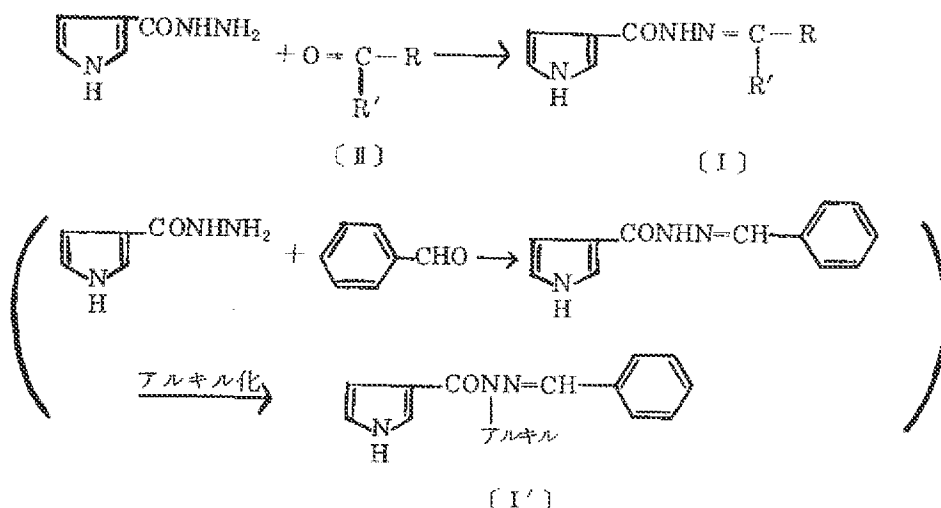
35 ここで用いられる溶媒としては、水、希酢酸、
アルコール類が挙げられるが、原料化合物が易溶
で、目的化合物が難溶である溶媒、すなわち水ま

たは希酢酸、特に希酢酸を用いることが望ましい。※—3—カルボニル)ヒドラジンに導くことができた。原料物質の性状により、これを溶媒に兼ねさせることもできる。

この様にして得られる化合物のうち、ピロール—3—カルボン酸ヒドラチドとベンズアルデヒドを反応させ、得られるピロール—3—カルボン酸ベンチリデンヒドラチドについては更に所望により公知のアルキル化反応を行なうことにより、2—アルキル—1—ベンチリデン—2—(ピロール※

本反応においては、ピロール—3—カルボン酸ベンチリデンヒドラチドを無水のアアルコール類に溶解させ、アルカリ金属アルコラートを加え、アルカリ金属塩にし、これにハロゲン化アルキル等の公知のアルキル化剤を加え、室温もしくは加温下で反応させる。

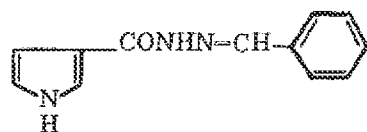
以上の反応を式で示すと次の通りである。



(式中RおよびR' は前掲と同じものを意味する。)に結晶が析出する。結晶を濾取エタノールから再結晶すると目的物1.8 gを得る。mp 212~213℃

実施例 1

ピロール—3—カルボン酸ベンチリデンヒドラチドの製法。



ピロール—3—カルボン酸ヒドラチド0.28 gをエタノール約5 mlに溶解し、これにベンツアルデヒド0.22 gを加え、水浴上数分加温後、冷却、析出結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると目的物0.35 gを得る。mp 212~213℃

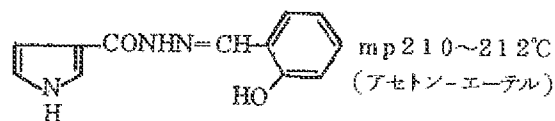
実施例 2

ピロール—3—カルボン酸ベンチリデンヒドラチドの製法。

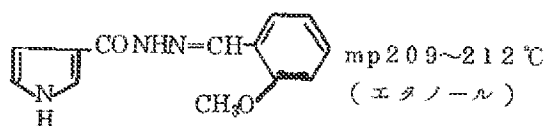
ピロール—3—カルボン酸ヒドラチド1.25 gを希酢酸20 mlに溶解し、これにベンツアルデヒド1.1 gを加え、水浴上で少し温めると、直ち

実施例2と同様に反応、処理して、次の化合物を得る(カッコ内の物質は再結晶溶媒を意味する。)

30 ピロール—3—カルボン酸サリチリデンヒドラチド

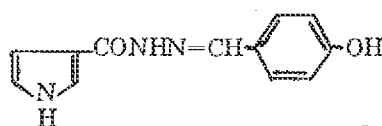


ピロール—3—カルボン酸(4-メトキシ)ベンチリデンヒドラチド



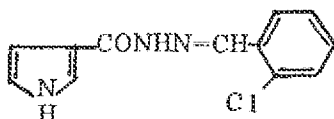
ピロール—3—カルボン酸(4-ヒドロキシ)ベンチリデンヒドラチド

5

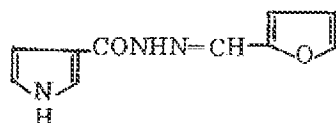
mp 264~265°C
(分解)

(エタノール)

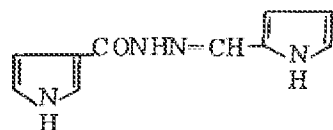
ピロール-3-カルボン酸(4-クロル)ベンチリデンヒドラチド

mp 201~202°C 10 式
(エタノール)

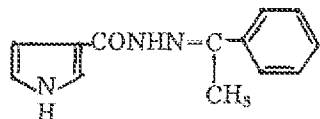
ピロール-3-カルボン酸フルフリリデンヒドラチド

mp 214~215°C
(エタノール)

ピロール-3-カルボン酸-2-ピリリデンヒドラチド

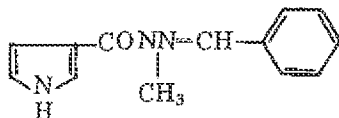
mp 212~214°C
(エタノール)

ピロール-3-カルボン酸-(1-フェニル)エチリデンヒドラチド

mp 224~225°C
(エタノール)

実施例 3

1-ベンチリデン-2-メチル-2-(ピロール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法

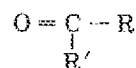


6

ピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチド 2.1 g を無水メタノールに溶解させ、計算量のナトリウムメチラートを加えた後、ヨウ化メチル 3 g を加えて水浴中 10 時間加熱。減圧濃縮し、5 残渣をクロロホルムで抽出。不溶結晶を濾去した後、可溶部を濃縮、残渣をメタノールから再結晶すると目的物 1.8 g を得る。mp 222~223.5°C

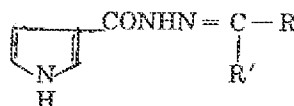
⑤特許請求の範囲

1 ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドに一般



(式中、R はアリール基、フリル基またはピロリル基を意味し、R' は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

15 で表わされるカルボニル化合物を作用させることを特徴とする一般式



20 (式中、R および R' は前掲と同じものを意味する。)

で表わされるピロール-3-カルボン酸ヒドラチド誘導体の製法。

25 2 ピロール-3-カルボン酸ヒドラチドにベンズアルデヒドを作用させ得られるピロール-3-カルボン酸ベンチリデンヒドラチドに公知の方法によりアルキル化剤を反応させることを特徴とする 2-アルキル-1-ベンチリデン-2-(ピロール-3-カルボニル)ヒドラジンの製法。

⑥引用文献

35 Tetrahedron 22(7) 2095~
2105 (1966)